



TITLE:

Epithelial TRAF6 drives IL-17-mediated psoriatic inflammation( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Matsumoto, Reiko

---

CITATION:

Matsumoto, Reiko. Epithelial TRAF6 drives IL-17-mediated psoriatic inflammation. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21634>

RIGHT:

|   |  |     |         |
|---|--|-----|---------|
| 京都大学  | 博士（ 医学 ）   | 氏 名 | 松 本 玲 子 |
| 論文題目  | Epithelial TRAF6 drives IL-17-mediated psoriatic inflammation<br>（表皮の TRAF6 は IL-17 を介する乾癬様皮膚炎を駆動する） |     |         |
| <p>（論文内容の要旨）</p> <p>背景と目的：</p> <p>乾癬は、免疫細胞の活性化と表皮細胞の分化、増殖の異常を特徴とし、インターロイキン(IL)-17 を介して発症する炎症性皮膚疾患である。活性化した皮膚樹状細胞由来の IL-23 が T 細胞に IL-17 を産生させ、これを受けた表皮細胞は各種起炎因子を産生しさらに免疫細胞に作用するという、免疫細胞と表皮細胞間の相互作用が病態の進展に重要とされる。しかしながら、発症初期における表皮細胞の役割については未だ不明な点が多い。</p> <p>ヒト乾癬表皮では nuclear factor-kappa B (NF-κB) と mitogen-activated protein kinase (MAPK) のシグナル経路の亢進が報告されており、TNF receptor associated factor 6 (TRAF6) はこの 2 経路を制御する重要なシグナル分子である。本研究では表皮の TRAF6 に着目し、表皮細胞の TRAF6 依存性シグナルが IL-17 を介した乾癬様皮膚炎の発症に寄与する役割を明らかにすることを目的に研究を行った。</p> <p>方法：</p> <p>野生型マウス (WT) および表皮細胞特異的に TRAF6 を欠損するマウス (TRAF6EKO) の耳にイミキモド (IMQ) を連日塗布し、乾癬様皮膚炎の誘導を試みた。その表現形を WT と TRAF6EKO で比較するとともに、病態形成に関与する炎症性サイトカインの発現を両者間で比較した。</p> <p>結果：</p> <p>IMQ 塗布後、WT では乾癬様皮膚炎が誘導されたが、TRAF6EKO では肉眼的・組織学的に明らかな炎症が認められなかった。IMQ 塗布部の遺伝子発現解析では、免疫反応の中心をなす <i>Il23</i> と <i>Il17</i>、その他の乾癬関連遺伝子である <i>Il1b</i> や <i>Saa1</i> などの発現が、WT と比較して TRAF6EKO において著明に減弱していた。他方、経表皮的に Th1 ならびに Th2 型皮膚炎を誘導したところ、TRAF6EKO でも WT と同程度にこれらの炎症が惹起された。これらのことから表皮細胞の TRAF6 は、IL-17 を介する乾癬様皮膚炎の発症に特異的に関連していることが示唆された。</p> <p>IMQ が表皮細胞由来のシグナルを介して免疫細胞に及ぼす影響を検討するため、皮膚炎発症の契機となる樹状細胞の活性化をフローサイトメトリーにて解析したところ、TRAF6EKO では IMQ 塗布後も同細胞の活性化がほとんど認められなかった。また培養ケラチノサイトを IMQ で刺激したところ、WT 由来のケラチノサイトで認められる <i>Il1b</i> や <i>Saa1</i> などの乾癬関連遺伝子の発現誘導が、TRAF6EKO 由来のケラチノサイトでは認められなかった。以上により、IMQ に応答した表皮細胞が TRAF6 依存性に各種乾癬関連遺伝子を発現し、樹状細胞を活性化させるという乾癬様皮膚炎発症の機序が示唆された。</p> <p>免疫細胞活性化後の病態の進展に表皮の TRAF6 が関与するかどうかを検討するため、マウス耳介に IL-23 を皮内注射した。その結果、TRAF6EKO では</p> |  |     |         |

乾癬様皮膚炎が誘導されたものの WT と比較して軽度であり、表皮細胞由来の *Il24* や *Ccl20* などの乾癬関連遺伝子の発現誘導も減弱していた。一方、T 細胞由来の *Il17* の発現誘導は TRAF6EKO と WT で差を認めなかった。このことから、IL-23/IL-17 による炎症の下流においても表皮細胞の TRAF6 が関与することが示唆された。

結論：

表皮細胞の TRAF6 依存性シグナルは、IL-17 を介した乾癬様皮膚炎の発症に必須であり、発症の契機となる皮膚樹状細胞の活性化に必須であることが明らかとなった。また、表皮細胞の TRAF6 は乾癬様皮膚炎の増悪にも関与していることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

尋常性乾癬はインターロイキン(IL)-17 を介して発症する炎症性皮膚疾患であり、病態の進展には活性化した免疫細胞と表皮細胞の相互作用が重要とされる。しかしながら、発症初期における表皮細胞の役割については不明な点が多い。

NF-κB と MAPK シグナルを司るシグナル分子 TRAF6 を表皮特異的に欠損させたマウスを作成し、野生型マウスとともにイミキモド塗布による乾癬様皮膚炎の誘発を試みた。イミキモド塗布後、野生型マウスでは乾癬様皮膚炎が誘導されたが、表皮特異的 TRAF6 欠損マウスでは皮膚炎が肉眼的に全く惹起されず、乾癬様皮膚炎を特徴づける IL-23 および IL-17 の誘導や、皮膚樹状細胞の活性化もほとんど認められなかった。また TRAF6 を欠損する培養ケラチノサイトでは、イミキモド刺激による乾癬関連遺伝子の発現誘導がほとんど認められなかった。さらに、IL-23 を皮内注射して乾癬様皮膚炎を誘導したところ、T 細胞由来の IL-17 発現誘導は生じたものの、皮膚炎は野生型マウスに比べ減弱した。

以上より、表皮細胞の TRAF6 依存性シグナルは、IL-17 を介した乾癬様皮膚炎の発症とその契機となる皮膚樹状細胞の活性化に必須であり、さらに乾癬様皮膚炎の増悪にも関与していることが示唆された。

本研究は尋常性乾癬の発症と進展における表皮細胞の役割の解明に貢献し、尋常性乾癬の病態の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 2 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。